

vidéo

son

images

diaporama

animation

Jean-Baptiste
Bachet *

Philippe Rougier **

Cancers colorectaux

Quels progrès attendus à court terme ?

Des progrès substantiels sont attendus dans les prochaines années. Ils visent, en particulier, un meilleur dépistage avec des méthodes mieux acceptées, plus sensibles et spécifiques, une multidisciplinarité accrue, une personnalisation des traitements en fonction des caractéristiques génétiques du patient et de la tumeur, ainsi qu'une volonté de désescalade thérapeutique fondée sur des essais.

Ce qui est nouveau

La personnalisation des traitements en fonction des caractéristiques moléculaires des cancers colorectaux, aujourd'hui le statut MSI/MSS et le gène *KRAS*. Cette tendance devrait s'accroître dans les années à venir grâce à une amélioration constante de la connaissance des voies de signalisation impliquées dans l'oncogenèse et la diffusion métastatique, du rôle et de l'influence des polymorphismes génétiques des patients, et des voies de signalisation et de régulation des protéines ciblées par les nouveaux traitements en développement. ●●●

Dans le futur, la prise en charge des patients ayant un cancer du côlon ou du rectum s'appuiera sur les données de biologie moléculaire. Tous les aspects de la prise en charge sont intéressés par ces progrès : dépistage, bilans diagnostique et d'extension, traitements et soins palliatifs. Les décisions seront prises par une équipe pluridisciplinaire comportant chirurgiens spécialisés en cancérologie digestive, gastroentérologue, oncologue médical ou gastroentérologue ayant une habilitation en cancérologie digestive, radiothérapeute, radiologue (diagnostique et interventionnel) et pathologiste spécialisés, psychologue, spécialiste des soins de support ainsi qu'oncogénéticiens, biologistes moléculaires et oncogérites ; cela se fera au mieux dans des centres experts en cancérologie digestive comme c'est déjà le cas dans certains pays (États-Unis, Allemagne). Les médecins traitants et les infirmières auront un rôle accru dans le cadre des soins à domicile.

Biologie moléculaire et prise en charge personnalisée

Dans 80 % des cas, les cancers colorectaux se développent à partir de polypes adénomateux, en trois étapes : la genèse, la croissance, et la transformation maligne qui dépendent de mutations de gènes suppresseurs de tumeurs (gène *APC* et *p53*) et/ou de proto-oncogènes (gène *KRAS*) survenant précocement. Deux voies d'oncogenèse sont prédominantes : les pertes d'hétérozygotie correspondant à une instabilité chromosomique (tumeurs appelées MSS pour *microsatellite stability*), observées dans 80 % des cancers colorectaux et dans les polyposes adénomateuses familiales (autosomiques dominantes) ; les instabilités génétiques (inhibition des enzymes de réparation) entraînant une instabilité microsatellitaire (phénotype MSI pour *microsatellite instability*), observées dans 20 % des cancers colorectaux sporadiques et dans le syndrome de Lynch (*hereditary non polyposis colorectal cancer* [HNPCC]) qui associe risques de cancers

* Service Hépatogastro-entérologie et oncologie digestive
Hôpital La Pitié-Salpêtrière, 75651 Paris Cedex 13

** Service Oncologie digestive, Hôpital européen Georges Pompidou,
75015 Paris philippe.rougier@apr.aphp.fr



colorectaux et de cancers extracoliques (endomètre, voies urinaires, estomac, ovaires...). Selon les types de mutations, les risques évolutifs et la réponse aux traitements sont différents,¹ en particulier les tumeurs MSI sont de meilleur pronostic² et sont « résistantes » au 5-fluorouracile (5-FU), notamment en traitement adjuvant.³

Dans l'avenir, des traitements basés sur les caractéristiques tumorales, à l'instar des cancers du sein, utiliseront des protocoles différents pour les tumeurs MSI ou MSS.^{2,3}

Dépistage et diagnostic à l'heure des progrès en imagerie et en biologie moléculaire

L'alimentation joue un rôle important dans la genèse des cancers colorectaux ; l'apport excessif de calories, la surcharge pondérale (indice de masse corporelle > 28) et la sédentarité sont néfastes. Cependant, on sait peu de choses sur les caractéristiques génétiques qui expliquent ce surrisque. Elles seront mieux connues demain et permettront de cibler les populations les plus à risque et justifiant des mesures de prévention spécifiques.

Dans les formes familiales à transmission autosomique dominante, le recours à une consultation d'oncogénétique sera obligatoire. Elle prendra en charge enquête familiale, étude génétique et mise en place de la surveillance par endoscopies régulières ; la biologie moléculaire sera déterminante pour les polyposes adénomateuses familiales et pour les HNPCC, en précisant mieux le risque de développement des cancers (ce sera sans doute vrai également pour les polyposes adénomateuses associées au gène *MYH* dont le risque de cancer est très variable, mais moindre que pour les polyposes adénomateuses familiales et les HNPCC).⁴ Pour les antécédents familiaux au premier degré, la biologie aidera à préciser les risques des apparentés et à fixer le rythme des coloscopies.

Le dépistage généralisé de la population générale entre 50 et 75 ans (ou plus ?) par la recherche de sang microscopique dans les selles (test Hemoccult II) est mal accepté et sera remplacé par des tests immunologiques plus fiables et plus pratiques (un seul

prélèvement de selles), voire par une prise de sang pour tests moléculaires (recherche de cellules tumorales circulantes ou d'ADN tumoral circulant ou de nouveaux marqueurs biologiques, microARN p. ex.). En cas de positivité, la coloscopie restera indispensable mais connaîtra des améliorations pour en faire un examen plus sûr et moins lourd. Elle sera éventuellement précédée par l'utilisation de capsules endoscopiques et/ou d'examens d'imagerie (p. ex. coloscanner), mieux acceptés et moins coûteux (pas d'anesthésie générale) ; la coloscopie se limitera, de plus en plus, aux actes thérapeutiques (polypectomies, mucosectomies...) et aux biopsies. Quant à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), il est probable qu'elle sera utilisée pour explorer le côlon comme elle l'est pour le rectum avec les appareils de future génération.

L'examen anatomopathologique du futur ne sera plus seulement histologique mais également moléculaire. En plus des données histologiques classiques (classification TNM, différenciation cellulaire, embolies vasculaires et/ou lymphatiques), il devra déterminer d'autres caractéristiques histologiques (infiltrat immunitaire notamment)⁶ et certaines caractéristiques moléculaires (statut des gènes *KRAS*, *BRAF*, phénotype MSI...), qui déterminent le pronostic et les choix thérapeutiques.

Sur le plan diagnostique, outre la coloscopie avec biopsies, la tomographie spiralée thoraco-abdomino-pelvienne injectée permettra de mieux visualiser les rapports de la tumeur avec les organes de voisinage et les vaisseaux mésentériques ; elle restera l'examen clé du bilan initial. Il est prévisible que la tomographie par émissions de positrons (TEP) au 18 fluorodésoxyglucose (FDG) prendra une plus grande importance dans le bilan d'extension et la surveillance postopératoire des patients à risque de récurrence.

Pour le bilan précis de l'extension locorégionale des cancers du rectum, outre le toucher rectal, et le toucher vaginal chez la femme, l'échoendoscopie restera le meilleur examen pour les petites tumeurs T1-T2, et l'IRM le meilleur examen pour l'extension pariétale et le mésorectum (marge de résection circonférentielle).

Traitements du futur

Chirurgie et traitements adjuvants des tumeurs primitives

L'exérèse chirurgicale selon les règles de la chirurgie carcinologique (marges respectées, chirurgie conservatrice à chaque fois que possible et curage ganglionnaire optimal) restera le traitement curatif de base mais sa place devrait évoluer.

En cas de tumeur superficielle (T1 limitée à la sous-muqueuse), la place des exérèses locales augmentera parallèlement aux améliorations des techniques endoscopiques et chirurgicales d'excisions locales. Celles-ci seront conditionnées par le développement de techniques d'imagerie capable de mieux préciser l'extension en profondeur, et par une meilleure connaissance des

Ce qui est nouveau (suite)

●●● Le rôle primordial des réunions de concertation pluridisciplinaire pour décider des stratégies thérapeutiques, qui reposent de plus en plus sur une interaction médico-chirurgicale avec pour but de réséquer le plus souvent possible les métastases de patients sélectionnés, qu'elles soient hépatiques, pulmonaires ou même péritonéales.

Une volonté de désescalade thérapeutique, en adjuvant ou néoadjuvant, avec des essais pour tenter de raccourcir la durée de la chimiothérapie adjuvante ou pour limiter les indications de radiothérapie préopératoire en cas de cancer du rectum.

facteurs de risque moléculaires d'envahissement ganglionnaire. La coloscopie sera de plus en plus thérapeutique : biopsies, résection de polypes et de cancers superficiels (dissection endoscopique, en plus des polypectomies et mucosectomies actuellement disponibles), prothèse...

Les chirurgies mini-invasive et laparoscopique seront utilisées chaque fois que possible et devraient encore s'améliorer dans les années à venir (avec p. ex. l'utilisation de moins d'orifices de trocart). Pour les cancers du rectum, la chirurgie sera faite dans des centres experts, publics ou privés, offrant les meilleures chances de conservation sphinctérienne tout en diminuant les risques de récurrence locale, qui sont fortement liés à l'expérience des opérateurs et au volume de l'activité des centres de traitement.

Dans les cancers du côlon avec envahissement ganglionnaire (stade III), les traitements adjuvants resteront la référence mais, en cas de tumeurs très infiltrantes, l'efficacité des chimiothérapies et biothérapies et la connaissance des facteurs moléculaires prédictifs d'efficacité permettront de tester leur efficacité en préopératoire pour améliorer encore les résultats des exérèses chirurgicales. Les traitements adjuvants seront prescrits selon les caractéristiques moléculaires des tumeurs (MSI, *KRAS*, *BRAF*, signature moléculaire comme le *12-genes colon cancer recurrence score* etc.).^{2,3,6}

Le protocole de référence restera longtemps encore le régime FOLFOX 4 (5-FU-acide folinique-oxaliplatine) qui réduit le risque relatif de récurrence de 50 % par rapport à la chirurgie seule, et de 20 % environ par rapport à l'association 5-FU-acide folinique. Sa durée d'administration sera réduite de 6 mois à 3 mois si l'essai en cours (IDEA) est positif, ce qui diminuera les risques de neuropathie périphérique invalidante. En ce qui concerne les stades II de l'*Union for International Cancer Control*, la chimiothérapie adjuvante sera indiquée en présence de facteurs de mauvais pronostic (T4, perforation, cellules indifférenciées, embolies lymphatiques ou vasculaires, engainements périnerveux, moins de 12 ganglions examinés) et/ou, dans le futur, en fonction de l'absence ou de la présence de certains marqueurs moléculaires (MSI, *12-gene colon cancer recurrence score*, ou autres...).

Quant aux biothérapies, les premiers résultats d'association ont été négatifs avec le bévacizumab (antiangiogénique) et avec le cétuximab aux États-Unis, mais leur place en adjuvant sera mieux définie avec les résultats des essais européens (essais AVANT et PETACC8).

Dans les tumeurs du moyen et bas rectum, les associations radiochimiothérapies resteront indiquées en cas de tumeur infiltrante (T3 ou T4) et/ou de marge circonférentielle inférieure à 2 mm et/ou de suspicion d'envahissement ganglionnaire (N1-N2). Les protocoles d'association radiochimiothérapie évolueront en fonction des résultats des études en cours, en particulier pour le type de chimiothérapie et l'utilisation conjointe de thérapie ciblée, et les indications de chimiothérapie adjuvante devraient être mieux précisées. Il y aura une place pour la chimio-

POUR LA PRATIQUE

- ▶ Le dépistage des cancers colorectaux est le meilleur moyen d'améliorer les taux de guérison. Des progrès substantiels devraient être réalisés avec l'amélioration des résultats des tests de dépistage de masse et la simplification de leur réalisation. Les médecins traitants ont un rôle majeur dans ce dépistage.
- ▶ Les stratégies thérapeutiques ne peuvent être décidées que dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire auxquelles participent anatomopathologiste, chirurgien, gastroentérologue, oncologue, radiologue, radiothérapeute, voire oncogénéticien et oncogériatre.
- ▶ La prise en charge des cancers colorectaux métastatiques repose de plus en plus sur deux piliers complémentaires, la chirurgie et les traitements médicaux (chimiothérapie, systémique ou orale, et radiothérapie).
- ▶ Les progrès obtenus avec le développement des polychimiothérapies et des thérapies ciblées devraient permettre de proposer de plus en plus souvent aux patients des pauses thérapeutiques, avec ou sans traitement d'entretien, et ainsi d'améliorer leur qualité de vie.
- ▶ Les traitements seront de plus en plus personnalisés ; ils sont aujourd'hui adaptés en fonction des caractéristiques moléculaires de la tumeur, et le seront demain également en fonction de celles du patient.

thérapie préopératoire dite néo-adjuvante qui sera associée à la radiochimiothérapie dans les formes localement infiltrantes (gros T3 ou T4 N0).⁷ Les indications de radiothérapie devraient également diminuer et être mieux ciblées dans les cancers du rectum avec des marges de résection (circonférentielle et distale) non envahies au diagnostic. Des essais devraient débiter prochainement pour évaluer l'intérêt d'une chimiothérapie néo-adjuvante chez ces patients, dans le but d'améliorer les résultats oncologiques et d'éviter les effets secondaires de la radiothérapie.

Détection et traitements des récurrences et des métastases

Les métastases viscérales, plus fréquentes que les récurrences locales, dépendront non seulement du stade tumoral initial mais aussi des caractéristiques moléculaires et génétiques des tumeurs qui pourront être classées en tumeurs à haut, moyen ou bas risque de récurrence ; 80 % des récurrences continueront à survenir dans les trois premières années, mais les traitements adjuvants repousseront les délais extrêmes des récurrences retardées imposant de prolonger la surveillance par tomodensitométrie (ou



autre) au-delà des 7 années actuellement recommandées. L'objectif de cette surveillance est de dépister à un stade curable les métastases (foie, poumon, péritoine, ganglions) alors qu'une exérèse chirurgicale est possible, éventuellement facilitée par des chimiothérapies et les thérapies ciblées. Ces résections curatives seront de plus en plus fréquentes et pourront atteindre 50 % des cas. La surveillance du côlon restant devra continuer à être faite par coloscopies régulières pour détecter les polypes et les seconds cancers à un stade résécable, avec un rythme et un mode adaptés au risque et déterminés par les caractéristiques des patients, de leur tumeur initiale, et de leur profil moléculaire. Éventuellement, la surveillance coloscopique sera couplée à des explorations radiologiques telles que coloscanner spiralé avec tomодensitométrie, réalisé avec contraste, qui pourra explorer à la fois les organes à risque de métastases et le côlon-rectum restant. Le recours à une TEP au 18FDG sera de plus en plus accessible et sera nécessaire pour préciser l'extension et la réponse de ces récidives.

Les traitements des métastases seront décidés dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire ; celle-ci déterminera la période d'administration des chimiothérapies et biothérapies systémiques, ainsi que le type et la date optimale de l'exérèse chirurgicale des métastases.

La chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques sera facilitée par les traitements médicaux qui ne devront pas être prolongés inutilement ;^{8,9} elle devra être complète (R0) ou complétée par des destructions locales (radiofréquence) et concernera les patients ayant des métastases hépatiques isolées et complètement résécables (marge de résection saine et volume du foie résiduel supérieur à 30 %) ou ayant bien régressé sous traitement.¹⁰ Les chimiothérapies locales (hépatique ou intrapéritonéale) conserveront une place de complément ou d'adjuvant en augmentant les taux de réponses et les indications d'exérèses secondaires.

Pour les métastases pulmonaires, l'attitude sera identique avec un objectif d'exérèse R0 en cas de lésions isolées ou peu nombreuses et en l'absence d'envahissement ganglionnaire médiastinal.¹¹

En cas de carcinose péritonéale, les résections chirurgicales suivie d'une chimiothérapie +/- hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) immédiate seront applicables dans de nombreux centres spécialisés et permettront d'obtenir des taux de survie à 5 ans de l'ordre de 60 % chez des patients sélectionnés.¹²

En présence de métastases non résécables, la chimiothérapie systémique est un traitement palliatif efficace, qui permet dans certains cas d'envisager des résections secondaires de métastases initialement considérées comme non résécables en raison d'une réduction du volume tumoral.

Traitement médical : trois cytotoxiques majeurs et trois thérapies « ciblées » sont actuellement indiqués dans le cancer colorectal. – **Les chimiothérapies** : le 5-FU en perfusions continues de 48 heures toutes les 2 semaines, ou ses précurseurs oraux (tégaful uracile [UFT] et capécitabine) qui ont l'avantage d'une administration orale et sont d'activité équivalente au 5FU en

bolus ; l'irinotécan, inhibiteur de topo-isomérase I (irinotécan ou CPT-11 [Campto]) utilisé en combinaison avec le 5-FU dans les protocoles FOLFIRI ; l'oxaliplatine (Éloxatine), sel de platine interagissant directement avec l'ADN, utilisé en combinaison avec le 5-FU dans les protocoles FOLFOX.

– **Les thérapies ciblées** : le bévécizumab (Avastin), anticorps monoclonal anti-vascular *endothelial growth factor*, antiangiogénique, vise à détruire les microvaisseaux vascularisant les tumeurs ; le cétuximab (Erbix) et le panitumumab (Vectibix), anticorps anti-*epidermal growth factor receptor* [EGFR], inhibent les voies de signalisation intracellulaires normalement activées par ce récepteur. En cas de mutation activatrice de la protéine KRAS (voies de signalisation intracellulaires en aval du récepteur), présente dans 30 à 40 % des cancers colorectaux, les anti-EGFR sont inefficaces.

Les chimiothérapies et les thérapies ciblées seront le plus souvent utilisées en combinaison, et permettront d'obtenir des taux de réponses supérieurs à 60 %. L'optimisation et la personnalisation des traitements seront possibles, d'une part grâce à une meilleure connaissance des facteurs moléculaires tumoraux prédictifs de réponse (p. ex. mutation KRAS pour les anti-EGFR, statut MSI pour les fluoropyrimidines), d'autre part grâce à l'étude des polymorphismes génétiques du patient qui permettront de mieux définir les risques de toxicité et d'affiner encore la valeur prédictive des approches moléculaires.¹³⁻¹⁵

La stratégie thérapeutique devra d'emblée envisager plusieurs lignes de traitement pour les patients, et les possibilités de traitements locaux (chirurgicaux ou par destruction locale [radiofréquence ou radiothérapie]) seront systématiquement discutées en cas de bonne réponse en réunion de concertation dans les centres experts. Avec ces protocoles et ces stratégies, les chimiothérapies et thérapies ciblées pourront prolonger et améliorer leur qualité de vie, avec des survies médianes supérieures à 24 mois, voire 36 mois, à comparer aux 6 mois observés en l'absence de chimiothérapie et aux 10-13 mois avec un schéma 5-FU-acide folinique.

Des pauses thérapeutiques, pendant lesquelles une chimiothérapie allégée ou une thérapie ciblée seront poursuivies seules, seront de plus en plus observées,¹⁶ voire des arrêts complets de traitement pendant des périodes de plusieurs mois chez des patients ayant des tumeurs peu évolutives après bonne réponse thérapeutique initiale. Ces pauses thérapeutiques seront facilitées par l'instauration de traitements d'entretien *per os*.

De nouveaux traitements ciblant de nouvelles cibles vont enrichir les possibilités : inhibiteurs de mTOR (évérolimus, temsirolimus...), inhibiteurs de MEK, inhibiteurs de réparateurs de l'ADN, inhibiteurs de croissance des cellules souches tumorales (anti-Notch, anti-Hedgehog), inhibiteurs des facteurs de croissance de l'insuline (IGF), etc.

Le Thésaurus national de cancérologie digestive, facilement consultable en ligne,¹⁷ et très régulièrement mis à jour, restera la référence des indications thérapeutiques.

Conclusion

Les cancers du côlon et du rectum sont fréquents et graves, et impliquent une politique active de dépistage dans la population générale associée à un dépistage des sujets à risque élevé par coloscopie.

Leur prise en charge est impérativement pluridisciplinaire, si possible en centres experts. Elle reposera toujours sur la chirurgie qui restera le traitement principal, mais les traitements médicaux, qui ont permis d'obtenir des progrès importants avec l'utilisation de nouveaux protocoles de chimiothérapie associés aux thérapies ciblées, auront une place de plus en plus grande, y compris en administration préopératoire. L'avenir est aux traitements à la carte, en fonction des caractéristiques génétiques du patient et de sa tumeur ; d'ores et déjà le statut du gène *KRAS* ainsi que le phénotype MSI sont les premiers éléments de cette démarche de personnalisation et sont pris en compte dans les indications thérapeutiques. •

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

SUMMARY Colorectal cancer: which progress in next years ?

Colorectal cancer will remain a frequent cancer with an increasing incidence. Its prognosis will continue to improve because of the progress in the diagnostic and therapeutic procedures. Colorectal cancer screening will use better methods than the faecal occult blood test (FOBT) in the average risk population with biological techniques easier, better accepted, more specific and more sensitive than the FOBT; the screening for high risk groups will also be helped by molecular biology and a better knowledge of the genetic profile of the families at risk. Efficacy and tolerance of chemotherapy regimens and targeted therapies will be better predicted by a more precise knowledge of the patients' pharmacogenetic profile and of their tumor molecular characteristics. Targeted therapies will be used in a more optimal way using more precise rules of prescription. These progresses will result in a higher rate of cure for metastatic patients favoured by an optimal combination of secondary surgery with all the effective techniques for local and/or systemic treatments, and the respect of a strict multidisciplinary approach in specialized centers which are clearly warranted.

RÉSUMÉ Cancers colorectaux : quels progrès attendus à court terme ?

Le cancer colorectal, dont l'incidence restera élevée, verra son pronostic global s'améliorer grâce au dépistage et aux progrès diagnostiques et thérapeutiques. Les méthodes de dépistage de masse seront mieux acceptées, plus sensibles et spécifiques, et pour les groupes à risque et à haut risque, leur prise en charge diagnostique et thérapeutique sera améliorée par les connaissances en biologie moléculaire, en particulier pour les chimiothérapies et les biothérapies dont la tolérance et l'efficacité seront en partie prédites par les profils génétiques et moléculaires des patients et des tumeurs. De nouveaux traitements dirigés vers de nouvelles cibles enrichiront les possibilités thérapeutiques. Les guérisons par exérèse chirurgicale secondaire des métastases, après chimiothérapie et/ou biothérapie, seront plus fréquentes grâce à l'optimisation des traitements chirurgicaux, physiques, et médicaux, y compris les chimiothérapies locales (intra-artérielle hépatique et intrapéritonéale). La multidisciplinarité sera effective et des centres experts spécialisés dans les cancers colorectaux auront été développés.

RÉFÉRENCES

1. Markowitz SD, Bertagnoli MM. Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:2449-60.
2. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of *KRAS* and *BRAF* in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:466-74.
3. Sargent DJ, Marsoni S, Thibodeau SN, et al. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): a pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4008.
4. Buecher B, Laurent-Puig P. Colectomie préventive dans le cancer du côlon héréditaire. *Rev Prat* 2008;58:1281-5.
5. Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, et al. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5944-51.
6. Kerr D, Gray R, Quirke P, et al. A quantitative multigene RT-PCR assay for prediction of recurrence in stage II colon cancer: Selection of the genes in four large studies and results of the independent, prospectively designed QUASAR validation study. *J Clin Oncol* 2009;27:4000.
7. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:241-8.
8. Prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Recommandations pour la pratique clinique. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:B7-104.
9. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-16.
10. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009;27:1829-35.
11. Riquet M, Foucault C, Cazes A, et al. Pulmonary resection for metastases of colorectal adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2010;89:375-80.
12. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28:63-8.
13. Boige V, Mendiboure J, Pignon JP, et al. Pharmacogenetic assessment of toxicity and outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with LV5FU2, FOLFOX, and FOLFIRI: FFCD 2000-05. *J Clin Oncol* 2010;28:2556-64.
14. Kim JG, Chae YS, Sohn SK, et al. IVS10+12A>G polymorphism in hMSH2 gene associated with prognosis for patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 2010;21:525-9.
15. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type *KRAS* metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5924-30.
16. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol*. 2009;27:5727-33.
17. Thésaurus national de cancérologie digestive www.tncd.org; Fédération française de cancérologie digestive. Recommandations. www.ffcd.fr